

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 86108232.9

(22) Anmeldetag: 16.06.86

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>: **A 23 K 1/16**

**C 07 C 127/19, C 07 C 149/437**  
**C 07 C 157/09, C 07 D 333/00**  
**C 07 D 209/20, C 07 D 233/64**

(30) Priorität: 27.06.85 DE 3522938

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
07.01.87 Patentblatt 87/2

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder: BAYER AG  
Konzernverwaltung RP Patentabteilung  
D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

(72) Erfinder: Hallenbach, Werner, Dr.  
Kleiststrasse 10  
D-4018 Langenfeld(DE)

(72) Erfinder: Lindel, Hans, Dr.  
Carl-Duisberg-Strasse 321  
D-5090 Leverkusen 1(DE)

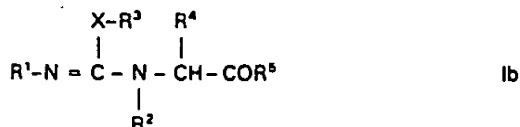
(72) Erfinder: Berschauer, Friedrich, Dr.  
Claudiusweg 9  
D-5600 Wuppertal 1(DE)

(72) Erfinder: Scheer, Martin, Dr.  
Herberts-Katernberg 7  
D-5600 Wuppertal 1(DE)

(72) Erfinder: de Jong, Anno, Dr.  
Stockmannsmühle 46  
D-5600 Wuppertal 1(DE)

(54) Leistungsfördernde Mittel.

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung substituierter Harnstoffe und Isoharnstoffe der Formeln Ia und Ib



in welchen  
 R<sup>1</sup>-R<sup>5</sup> und X die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben,  
 als leistungsfördernde Mittel für Tiere, neue substituierte Harnstoffe und Isoharnstoffe sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

**This Page Blank (uspto)**

5 BAYER AKTIENGESELLSCHAFT 5090 Leverkusen, Bayerwerk  
Konzernverwaltung RP  
Patentabteilung Rt/Kü-c

10

Leistungsfördernde Mittel

15 Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von  
teilweise bekannten substituierten Harnstoffen und Iso-  
harnstoffen als leistungsfördernde Mittel für Tiere, neue  
substituierte Harnstoffe und Verfahren zu ihrer Herstel-  
lung.

20 Substituierte Harnstoffe und ihre Verwendung als Herbizide  
sind bereits bekannt geworden. (DE-OS 3 236 626). Mono-  
substituierte Harnstoffe und ihre Verwendung als Futter-  
zusatzmittel für Geflügel und Nicht-Wiederkäuer sind be-  
reits bekannt geworden (DE-OS 1 807 604). Durch Essigsäure  
25 substituierte Harnstoffe und ihre Verwendung als Lei-  
stungsförderer bei Tieren sind bereits bekannt geworden  
(DE-OS 2 501 788, DE-OS 2 505 301).

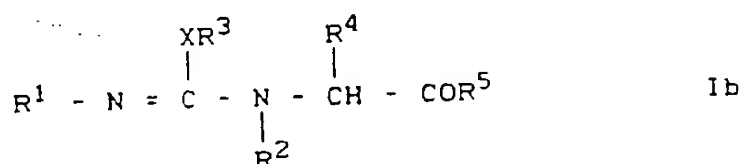
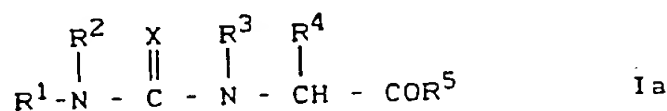
30 Bei den bekannten Verbindungen ist entweder nichts über  
ihre Eignung als Leistungsförderer bei Tieren bekannt oder  
sie befriedigen in ihrer Wirkung nicht voll.

35

Le A 23 726-Ausland

Die vorliegende Erfindung betrifft:

- 1 Die Verwendung der teilweise bekannten substituierten Harnstoffe und Isoharnstoffe der Formeln Ia und Ib



in welchen

- R<sup>1</sup> für Alkyl, ein- oder mehrcyclisches Cycloalkyl, Cycloalkanon, Aryl, Heteroaryl, Alkenyl, Cycloalkenyl, Cyloalkanon, die gegebenenfalls substituiert sein können steht,
- R<sup>2</sup> für Wasserstoff oder Alkyl steht,
- R<sup>3</sup> für Wasserstoff oder Alkyl steht,
- R<sup>4</sup> für Alkyl steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann,

5  $R^3$  und  $R^4$  können gemeinsam mit den Atomen, an die  
sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituieren 5-gliedrigen gesättigten Ring  
bilden,

10  $R^5$  für OH, Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, die gegebenenfalls substituiert sein können, Amino,  
-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> steht,

$R^6$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,

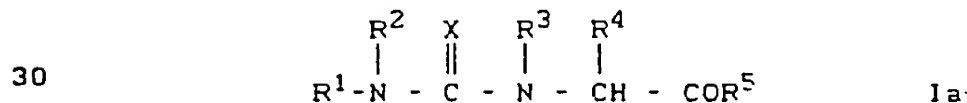
15  $R^7$  für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Aralkyl, die gegebenenfalls substituiert sein können, steht,

20 X für O oder S steht,

als leistungsfördernde Mittel bei Tieren.

25 Die Wirkstoffe der Formeln Ia und Ib können dabei in Form ihrer Enantiomeren sowie in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze vorliegen.

## 2. Substituierte Harnstoffe der Formel Ia



in welcher

35

5             $R^1$     für Alkyl, ein oder mehrcyclisches Cycloalkyl,  
Cycloalkanon, Alkenyl, Cycloalkenyl, Cyclo-  
alkenon, Naphthyl, Thiophen steht, die gege-  
benenfalls substituiert sein können,

10            $R^2$     für Wasserstoff oder Alkyl steht,

$R^3$     für Wasserstoff oder Alkyl steht,

$R^4$     für substituiertes Alkyl steht,

15            $R^5$     für Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, die gege-  
benenfalls substituiert sein können, für Amino  
oder  $-NR^6R^7$  steht,

20            $R^6$     für Wasserstoff oder Alkyl steht,

$R^7$     für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl,  
Aralkyl, die gegebenenfalls substituiert sein  
können, steht,

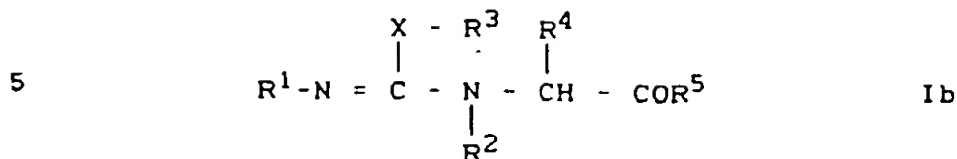
25            $X$     für O oder S steht,

sind neu.

30           3.    Substituierte Isoharnstoffe der Formel Ib

35





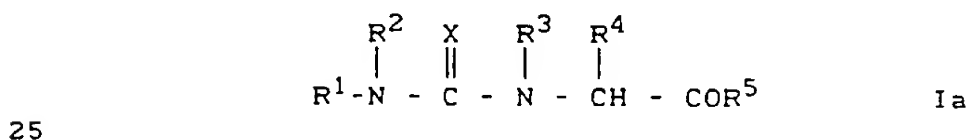
in welcher

10  $R^5$  für Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Amino oder  
 $NR^6R^7$  steht, die gegebenenfalls substituiert  
 sein können,

15  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, X$  die unter 1 (oben)  
 angegebene Bedeutung haben

sind neu.

20 4. Verfahren zur Herstellung substituierter Harnstoffe  
 der Formel Ia



in welcher

30  $R^1$  für Alkyl, ein oder mehrcyclisches Cycloalkyl,  
 Cycloalkanon, Alkenyl, Cycloalkenyl, Cyclo-  
 alkenon, Naphthyl, Thiophen steht, die gege-  
 benenfalls substituiert sein können,

35  $R^2$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,

$R^3$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,

5

$R^4$  für substituiertes Alkyl steht,

$R^5$  für Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, die gegebenenfalls substituiert sein können, für Amino oder  $-NR^6R^7$  steht,

10

$R^6$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,

$R^7$  für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl, die gegebenenfalls substituiert sein können, steht,

15

X für O oder S steht,

20

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) für den Fall, daß  $R^2$  für Wasserstoff steht, Isocyanate oder -thiocyanate der Formel II

25

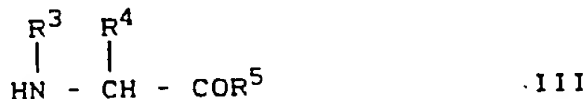


in welcher

$R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,

30

mit Aminosäurederivaten der Formel III



35

in welcher

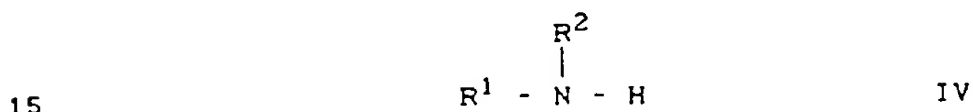
5

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,

gegebenenfalls in Gegenwart von Katalysatoren  
und Verdünnungsmitteln umgesetzt, oder

10

- b) für den Fall, daß  $R^3$  für Wasserstoff steht,  
Amine der Formel IV

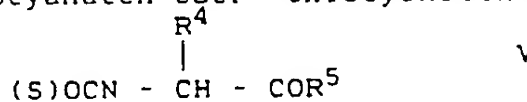


in welcher

$R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

20

mit Isocyanaten oder -thiocyanaten der Formel V



in welcher

25

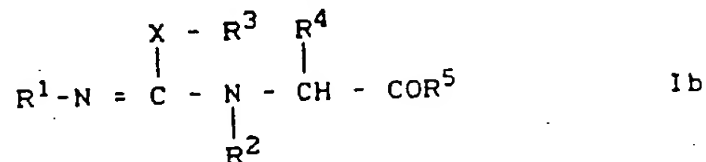
$R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,

gegebenenfalls in Gegenwart von Katalysatoren  
und Verdünnungsmitteln umgesetzt.

30

35

5. Verfahren zur Herstellung von substituierten Iso-  
 5 harnstoffen der Formel Ib



10

in welcher

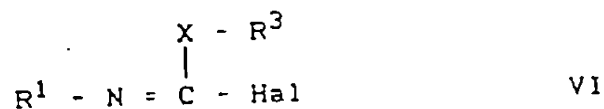
- 15  $\text{R}^5$  für Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, Amino oder  
 - $\text{NR}^6\text{R}^7$  steht, die gegebenenfalls substituiert  
 sein können,

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{X}$  die unter 1 (oben)  
 angegebene Bedeutung haben,

20

dadurch gekennzeichnet, daß man Imidokohlensäure-  
 esterhalogeniden der Formel VI

25



in welcher

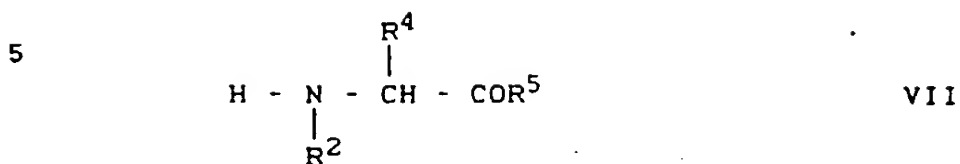
30

Hal für Halogen steht,

$\text{X}, \text{R}^1$  und  $\text{R}^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Aminosäurederivaten der Formel VII

35



in welcher

10  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,  
umsetzt.

15 Die substituierten Harnstoffe und Isoharnstoffe der  
Formeln Ia und Ib zeigen eine erheblich bessere leistungs-  
fördernde Wirkung bei Tieren als die Harnstoffderivate,  
von denen eine solche Wirkung seither bekannt war.

20 Bevorzugt werden substituierte Harnstoffe und Isoharn-  
stoffe der Formeln Ia und Ib eingesetzt in welchen

$\text{R}^1$  für  $\text{C}_{1-12}$ -Alkyl,  $\text{C}_{3-10}$ -Cycloalkyl,  $\text{C}_{5-6}$ -Cycloalkanon,  
Adamantyl, Phenyl, Naphthyl, Heteroaryl mit 5-6 Ring-  
25 atomen, wobei als Heteroatome N, O, S enthalten sein  
können, insbesondere Thiophen und Hydrobenzothiophen,  
 $\text{C}_{2-12}$ -Alkenyl,  $\text{C}_{5-8}$ -Cycloalkenyl steht, die gege-  
benenfalls durch einen oder mehrere der folgenden  
30 Reste gleich oder verschieden substituiert sein  
können:

35

Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2  
5 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i.-Propyl und  
n.-, i.- und t.-Butyl; ankondensiertes C<sub>2-5</sub>-Alkanyl oder  
C<sub>4</sub>-Alkenyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere  
1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n.- und  
i.-Propyloxy und n.-, i.- und t.-Butyloxy; Alkylthio mit -  
10 vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoff-  
atomen, wie Methylthio, Ethylthio, n.- und i.-Propylthio  
und n.- i.- und t.-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugs-  
weise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und  
vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 Halogenatomen,  
15 wobei die Halogenatome gleich oder verschieden sind und  
als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom,  
insbesondere Fluor stehen, wie Trifluormethyl; Hydroxy;  
Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom und Jod, ins-  
besondere Chlor und Brom; Cyano; Nitro; Amino; Monoalkyl-  
20 und Dialkylamino mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1  
oder 2 Kohlenstoffatomen je Alkylgruppe, wie Methylamino,  
Methyl-ethyl-amino, n.- und i.-Propylamino und Methyl-n.-  
Butylamino; Carbalkoxy mit vorzugsweise 2 bis 4, insbeson-  
dere 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, wie Carbomethoxy und  
25 Carboethoxy; Alkylsulfonyl mit vorzugsweise 1 bis 4, ins-  
besondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfonyl  
und Ethylsulfonyl; Arylsulfonyl mit vorzugsweise 6 oder  
10 Arylkohlenstoffatomen, wie Phenylsulfonyl; Phenyl,  
Naphthyl, Phenoxy, Naphthoxy, Phenylthio, Naphthylthio,  
30 die ihrerseits wieder substituiert sein können.

35

5 Substituenten an aromatischen Ringen können zusätzlich  
sein gegebenenfalls halogensubstituiertes Alkylendioxy  
insbesondere gegebenenfalls chlor- oder fluorsubstitu-  
iertes Methylen- oder Ethylendioxy.

10  $R^2$  für Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkyl steht,

$R^3$  für Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkyl steht,

15  $R^4$  für  $C_{1-4}$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Aryl  
insbesondere Phenyl, OH, SH,  $C_{1-4}$ -Alkylthio, COOH;  
CONH<sub>2</sub>, COOC<sub>1-4</sub>-Alkyl, Heteroaryl insbesondere  
Imidazolyl, Indolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl,  
substituiert sein kann,

20  $R^3$  und  $R^4$  können im Fall der Harnstoffe der Formel Ia  
gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind  
einen gegebenenfalls durch OH substituierten  
5-gliedrigen gesättigten Ring bilden.

25  $R^5$  für OH,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  $C_{1-4}$ -Alkoxy, Phenyl, Phenoxy  
steht, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere,  
gleiche oder verschiedene der folgenden Substituenten  
substituiert sein können: Halogen, CN,  $C_{1-4}$ -Alkyl,  
 $C_{1-4}$ -Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Phenylthio, die ihrer-  
30 seits substituiert sein können, sowie für NH<sub>2</sub> oder  
NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> steht,

$R^6$  für Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkyl steht,

35

5 R<sup>7</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>2-4</sub>-Alkenyl, C<sub>2-4</sub>-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, C<sub>1-2</sub>-Alkylphenyl steht, die gegebenenfalls durch Halogen, CN, C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy substituiert sein können,

10 X für O oder S steht.

Besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel Ia und Ib eingesetzt, in welchen

15 R<sup>1</sup> für C<sub>1-4</sub>-Alkyl, C<sub>3-6</sub>-Cycloalkyl, mehrcyclische Cycloalkyle wie z.B. Adamantyl, ferner Phenyl, Naphthyl, Heteroaryle mit 5-6 Ring-Atomen insbesondere Thio-  
phen, Pyrrol, Furan, die gegebenenfalls an weitere cyclische gesättigte oder ungesättigte 5- bis 7-gliedrige Ringe ankondensiert sein können, C<sub>2-6</sub>-Alkenyl,  
20 Cyclopentyl, Cyclohexenyl steht, wobei diese Reste durch einen oder mehrere der folgenden Substituenten substituiert sein können:

25 Alkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n- und i.-Propyl und n.-, i.- und t.-Butyl; ankondensierte C<sub>2-4</sub>-Alkenyl oder C<sub>4</sub>-Alkenyl; Alkoxy mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n.- und i.-Propyloxy und n.-, i.-  
30 und t.-Butyloxy; Alkylthio mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Ethylthio, n.- und i.-Propylthio und n.- i.- und t.-Butylthio; Halogenalkyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und

35



5 vorzugsweise 1 bis 5, insbesondere 1 bis 3 Halogenatomen,  
wobei die Halogenatome gleich oder verschieden sind und  
als Halogenatome, vorzugsweise Fluor, Chlor oder Brom,  
insbesondere Fluor stehen, wie Trifluormethyl; Hydroxy;  
Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, insbesondere Chlor;  
Cyano; Nitro; Amino; Monoalkyl- und Dialkylamino mit vor-  
10 zugweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen  
je Alkylgruppe, wie Methylamino, Methyl-ethyl-amino, n.-  
und i.-Propylamino und Methyl-n.- Butylamino; Carbalkoxy  
mit vorzugsweise 2 bis 4, insbesondere 2 oder 3 Kohlen-  
stoffatomen, wie Carbomethoxy und Carboethoxy; Alkylsulfo-  
15 nyl mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Koh-  
lenstoffatomen, wie Methylsulfonyl und Ethylsulfonyl;  
Arylsulfonyl mit vorzugsweise 6 oder 10 Arylkohlenstoff-  
atomen, wie Phenylsulfonyl; Phenyl.

20 R<sup>2</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>3</sup> für Wasserstoff steht,

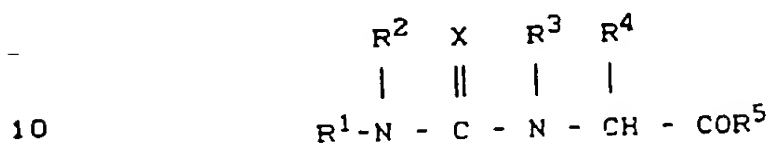
25 R<sup>4</sup> für Methyl, Ethyl die gegebenenfalls durch OH oder  
SCH<sub>3</sub>, Phenyl, Hydroxyphenyl, COO C<sub>1-4</sub>-Alkyl, CONH<sub>2</sub>,  
Imidazolyl, Indolyl substituiert sein können, steht,

30 R<sup>5</sup> für OH, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, insbesondere Methoxy, Ethoxy,  
Amino, Monoalkylamino, insbesondere Methyl-, Ethyl-  
amino steht,

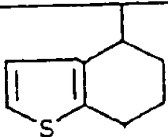
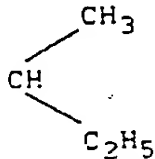
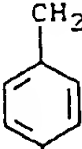
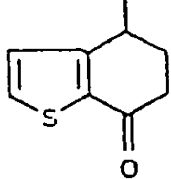
X für O, S steht.

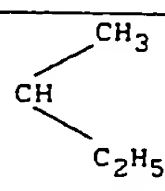
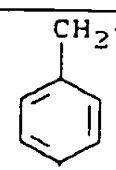
35

5 Im einzelnen seien neben den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden substituierten Harnstoffe der Formel Ia genannt:

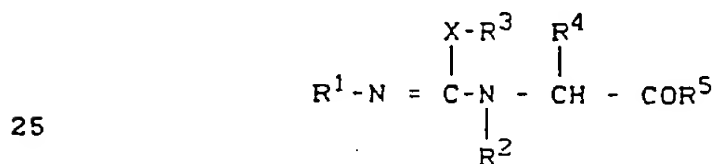


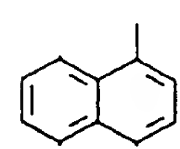
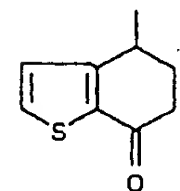
$R^1 = H, X = O, R^3 = H, R^5 = OMe$

15	$R^2$	$R^4$
		$CH_3$
20	dito	$CH(CH_3)_2$
25	dito	
30	dito	
35		$CH_3$

	R <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
5	dito	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
	dito	
10		
	dito	
15		
	dito	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>

Im einzelnen seien neben den in den Beispielen genannten Verbindungen die folgenden substituierten Isoharnstoffe der Formel Ib genannt:



	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
30		H	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
35		H	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

Von den neuen substituierten Harnstoffen sind bevorzugt  
5 diejenigen der Formel Ia

in welcher

10  $R^1$  für  $C_{1-4}$ -Alkyl, ein- oder mehrcyclisches  $C_5-C_{10}$ -  
Cycloalkyl,  $C_5-C_7$ -Cycloalkanon,  $C_2-C_6$ -Alkenyl,  $C_6$ -  
 $C_{10}$ -Cycloalkenyl,  $C_5-C_7$ -Cycloalkenon, Naphthyl,  
Thiophen steht, die gegebenenfalls substituiert sein  
können,

15  $R^2$  für Wasserstoff oder  $C_1-C_4$ -Alkyl steht,

$R^3$  für Wasserstoff oder  $C_1-C_4$ -Alkyl steht,

20  $R^4$  für substituiertes  $C_1-C_3$ -Alkyl steht,

$R^5$  für  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_1-C_4$ -Alkoxy, Aryl, Aryloxy, die  
gegebenenfalls substituiert sein können, für Amino  
oder  $-NR^6R^7$  steht,

25  $R^6$  für Wasserstoff oder  $C_1-C_4$ -Alkyl steht,

$R^7$  für Wasserstoff,  $C_1-C_4$ -Alkyl,  $C_2-C_4$ -Alkenyl,  $C_2-C_4$ -  
Alkinyl, Aryl,  $C_1-C_4$ -Aralkyl, die gegebenenfalls  
substituiert sein können, steht,

30

X für O oder S steht.

Von den neuen substituierten Isoharnstoffen sind bevorzugt  
diejenigen der Formel Ib, in welcher die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  
35  $R^4$ , X, die bei den neuen substituierten Harnstoffen der  
Formel Ia als bevorzugt angegebenen Bedeutungen haben und

- 5 der Rest  $R^5$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, Aryl, Aryloxy, die gegebenenfalls substituiert sein können, steht.

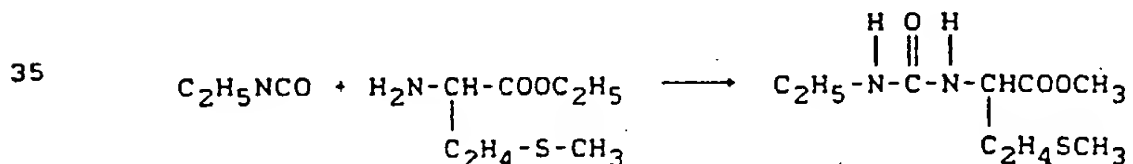
Bevorzugt seien folgende Säuren genannt, die mit den Wirkstoffen der Formel I Salze bilden können:

- 10  $HCl$ ,  $H_2SO_4$ ,  $HSO_4^-$ ,  $H_3PO_4$ ,  $H_2PO_4^-$ ,  $HClO_4$ ,  $HBr$ ,  $HJ$ ,  $HF$ ,  $HNO_3$ ,  $H_2CO_3$ ,  $HCO_3^-$ ,  $H_3BO_3$ ,  $HN_3$ ,

- 15 Essigsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Methansulfonsäure, Benzoessäure, substituierte Benzoessäuren, Ameisensäure, Chloressigsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Trichloressigsäure, Phthalsäure, Naphthalinsulfonsäure, Nikotinsäure, Citronensäure, Ascorbinsäure.

- 20 Für den Fall  $R^5 = OH$  seien folgende Basen genannt, die mit den Wirkstoffen der Formel I Salze bilden können:  $NaOH$ ,  $KOH$ , Alkali- und Erdalkalicarbonate, organische Base wie z.B. Triethylamin, Mono- und Dialkylamine, quartäre Ammoniumhydroxide.

- 25 Die bei 4 (oben) angegebenen Verfahren zur Herstellung der neuen substituierten Harnstoffe der Formel Ia werden durchgeführt, indem man die entsprechenden Amine der Formeln III oder IV mit den entsprechenden Isocyanaten um-  
30 setzt. Setzt man z.B. Ethylisocyanat und Methioninethylester ein, kann der Reaktionsablauf durch folgendes Formelschema wiedergegeben werden:



Die bei Verfahren 4a und b eingesetzten Isocyanate oder  
5 -thiocyanate der Formeln II und V sind bekannt oder lassen  
sich analog zu bekannten Methoden herstellen.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formeln II und V einge-  
setzt, die zu den weiter oben als bevorzugt genannten  
10 neuen Wirkstoffen führen.

Im einzelnen seien Isocyanate oder -thiocyanate der Formel  
II genannt, die sich von folgenden Aminen ableiten:

15 Methylamin, Ethylamin, Propylamin, Isopropylamin, Butyl-  
amin, iso-Butylamin, tert.-Butylamin, Hexylamin, Dodecyl-  
amin, 2-Ethylhexylamin, Tetradecylamin, Hexadecylamin,  
Octadecylamin, 3-Butoxypropylamin, 3-Aminopropansäure-2-  
methylpropylester, 6-Aminohexanitril, 1,1- Aminoundecan-  
20 säureester, Cyclohexylamin, Trimethylcyclohexylamin,  
2-Norbornylmethylamin, Anilin, o-, m-, p-Chloranilin, 2,3-  
2,4-, 2,5-, 2,6-Dichloranilin, 3,4-, 3,5-Dichloranilin,  
p-, o-Nitroanilin, m-, o-, p-Tolylamin, 3-Trifluormethyl-  
anilin, 3-Chlor-4-methylanilin, 4-Chlor-3-methylanilin,  
25 Benzylamin, Phenylcyclohexylamin, Naphthylamin,  
Adamantylamin, außerdem 2-Amino-3-carbethoxythiophen, 3-  
Amino-2-carbethoxythiophen, 2-Amino-3-carbethoxy-4,5,6,7-  
tetrahydrobenzothiophen, 2-Amino-3-carbethoxy-4,5-di-  
methylthiophen, 2-Amino-3-carbethoxy-4-methyl-5-phenyl-  
30 thiophen.

Im einzelnen seien folgende Isocyanate oder -thiocyanate  
der Formel V genannt: (hergestellt nach P. Stelzel in  
Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl-Müller) Band XV/2,  
35 S. 183, Georg Thieme Verlag Stuttgart).

2-Isocyanatopropionsäuremethylester

5 2-Isocyanato-3-methylbuttersäuremethylester

2-Isocyanato-4-methyl-valeriansäuremethylester

2-Isocyanato-3-phenyl-propionsäuremethylester

2-Isocyanato-3-methyl-pentansäure-methylester.

10 Die bei Verfahren 4a und b eingesetzten Amine bzw.  
Aminosäurederivate der Formeln III und IV sind bekannt  
oder lassen sich analog zu bekannten Methoden herstellen.

Bevorzugt werden Verbindungen der Formeln III und IV ein-  
15 gesetzt, die zu den weiter oben als bevorzugt genannten  
neuen Wirkstoffen führen.

Als Amine der Formel IV seien die weiter oben aufgeführten  
Amine genannt.

20

Die Verfahren 4a und 4b werden gegebenenfalls in Gegenwart  
von Verdünnungsmitteln und von Katalysatoren durch-  
geführt.

25

30

35

Als Verdünnungsmittel kommen alle inerten organischen  
5 Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören insbesondere ali-  
phatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte  
Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan,  
Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylen-  
10 chlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlen-  
stoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie  
Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Di-  
glykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin  
Ketone, wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und  
15 Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäure-  
methylester und -ethylester, ferner Nitrile, wie z.B.  
Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäure-  
dinitril, darüber hinaus Amide, wie z.B. Dimethylformamid,  
Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Dimethyl-  
20 sulfoxid, Tetramethylensulfon und Hexamethylphosphorsäure-  
triamid und Pyridin.

Als Katalysatoren kommen die bei Umsetzungen mit Isocya-  
naten üblichen Katalysatoren infrage. Als solche seien  
25 genannt: tert.-Amine wie Triethylamin, N-Methylmorpholin,  
1,4-Diaza-bicyclo-(2,2,2)-octan (DABCO)  $\beta,\beta'$ -Dimethyl-  
aminodiethylether, Dimethylbenzylamin, Metallkatalysatoren  
des Zn, Sn, Pb wie Dibutylzinndilaurat, Dibutylzinndioxid,  
Zinnoctoat, Bleioctoat, Zinkoctoat, Zinkchlorid, Zink-  
30 acetat, 4-Dimethylaminopyridin.

Die Reaktion wird zwischen 50 und 150°C, bevorzugt zwi-  
schen 60-110°C durchgeführt. Man arbeitet vorzugsweise  
unter Normaldruck.

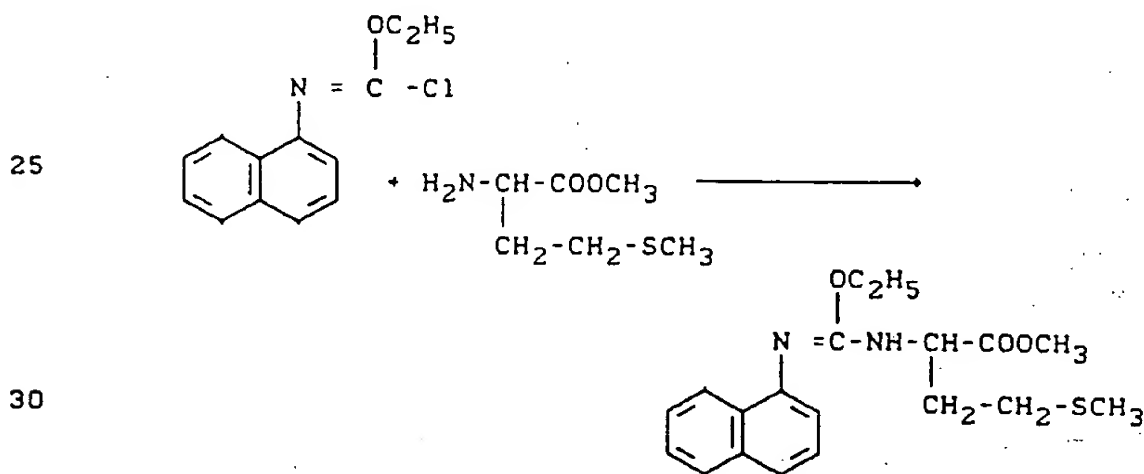
35



Die Verbindungen der Formeln II und III bzw. IV und V  
werden in äquimolaren Mengen eingesetzt, ein geringer  
Überschuß der einen oder anderen Komponente bringt keine  
wesentlichen Vorteile.

Die Aufarbeitung erfolgt in an sich bekannter Weise, z.B.  
durch Versetzen der Reaktionsmischung mit Wasser, Ab-  
trennen der organischen Phase und Abdestillieren des  
Lösungsmittels.

Isoharnstoffe der Formel Ib lassen sich aus den entspre-  
chenden Aminosäurederivaten der Formel VII durch Umsetzung  
mit den entsprechenden Imidokohlensäureesterhalogeniden  
der Formel VI herstellen. Verwendet man 1-Naphthyl-imido-  
kohlensäureethylesterchlorid und Methioninmethylester,  
läßt sich der Reaktionsablauf durch das folgende  
Reaktionsschema wiedergeben:



5 Es werden bevorzugt die Aminosäurederivate der Formel VII eingesetzt, die zu den weiter oben genannten bevorzugten Verbindungen der Formel Ib führen.

10 Imidokohlensäureesterhalogenide sind bekannt oder lassen sich analog zu bekannten Methoden herstellen. Bevorzugt werden Verbindungen der Formel VI eingesetzt, die zu den weiter oben als bevorzugt genannten neuen Wirkstoffen führen.

15 Halogen steht insbesondere für Chlor.

Im einzelnen seien folgende Imidokohlensäureesterhalogenide der Formel IV genannt:.

20 Ethyliminokohlensäuremethylesterchlorid  
Cyclohexyliminokohlensäureethylesterchlorid  
1-Naphthyliminokohlensäuremethylesterchlorid  
Herstellung: E.Kühle in Methoden der Organischen Chemie  
(Houben-Weyl-Müller) Bd. E4, S. 544, Thieme Verlag,  
Stuttgart 1983.

25 Die Umsetzung erfolgt gegebenenfalls in Gegenwart von Säureakzeptoren, Katalysatoren und Verdünnungsmitteln.

30 Die Verbindungen der Formel VI und VII werden bevorzugt äquimolar eingesetzt. Ein Überschuß der einen oder anderen Komponente bringt keinen wesentlichen Vorteil.

35

Als Verdünnungsmittel kommen alle inerten organischen  
5 Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören insbesondere ali-  
phatische und aromatische, gegebenenfalls halogenierte  
Kohlenwasserstoffe, wie Pentan, Hexan, Heptan, Cyclohexan,  
Petrolether, Benzin, Ligroin, Benzol, Toluol, Methylen-  
chlorid, Ethylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlen-  
10 stoff, Chlorbenzol und o-Dichlorbenzol, ferner Ether wie  
Diethyl- und Dibutylether, Glykoldimethylether und Di-  
glykoldimethylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, weiterhin  
Ketone wie Aceton, Methylethyl-, Methylisopropyl- und  
Methylisobutylketon, außerdem Ester, wie Essigsäure-  
15 methylester und -ethylester, ferner Nitrile, wie z.B.  
Acetonitril und Propionitril, Benzonitril, Glutarsäure-  
dinitril, darüber hinaus Amide, wie z.B. Dimethylformamid,  
Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie Tetramethy-

20 lensulfon und Hexamethylphosphorsäuretriamid.  
  
Als Säureakzeptoren können alle üblichen Säurebindemittel  
verwendet werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalicar-  
bonate, -hydroxide oder -alkoholate, wie Natrium- oder  
Kaliumcarbonat, Natrium- und Kaliumhydroxid, Natrium- und  
25 Kaliummethyolat bzw. -ethyolat, ferner aliphatische, aro-  
matische oder heterocyclische Amine, beispielsweise Tri-  
methylamin, Triethylamin, Tributylamin, Dimethylanilin,  
Dimethylbenzylamin und Pyridin.

30 Als Katalysatoren können Verbindungen verwendet werden,  
welche gewöhnlich bei Reaktionen in Zweiphasensystemen aus  
Wasser und mit Wasser nicht mischbaren organischen Lö-  
sungsmitteln zum Phasentransfer von Reaktanden dienen

35

(Phasentransferkatalysatoren). Als solche sind vor allem  
5 Tetraalkyl- und Trialkylaralkyl-ammoniumsalze mit vor-  
zugweise 1 bis 10, insbesondere 1 bis 8 Kohlenstoffen je  
Alkylgruppe, vorzugsweise Phenyl als Arylbestandteil der  
Aralkylgruppe und vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder  
10 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil der Aralkylgruppen bevor-  
zugt. Hierbei sind vor allem die Halogenide, wie Chlo-  
ride, Bromide und Iodide, mit vorzugsweise 1 bis 4,  
insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil der  
Aralkylgruppen bevorzugt. Vorzugsweise kommen die Chloride  
15 und Bromide infrage. Beispielhaft seien Tetrabutylammo-  
niumbromid, Benzyl-triethylammoniumchlorid und Methyl-  
trioctylammoniumchlorid genannt.

Die Reaktionstemperatur wird zwischen etwa 0°C und 130°C,  
vorzugsweise zwischen etwa 20°C und 60°C gehalten. Das  
20 Verfahren wird vorzugsweise bei Normaldruck durchgeführt.

Die Aufarbeitung erfolgt in üblicher Weise.

Die Wirkstoffe werden bei Tieren zur Förderung und Be-  
25 schleunigung des Wachstums, der Milch- und Wollproduktion,  
sowie zur Verbesserung der Futtermittelverwertung, der Fleisch-  
qualität und zur Verschiebung des Fleisch-Fett-Verhält-  
nisses zugunsten von Fleisch eingesetzt. Die Wirkstoffe  
werden bei Nutz-, Zucht-, Zier- und Hobbytieren ver-  
30 wendet.

35

- 5 Zu den Nutz- und Zuchttieren zählen Säugetiere wie z.B. Rinder, Schweine, Pferde, Schafe, Ziegen, Kaninchen, Hasen, Damwild; Pelztiere wie Nerze, Chinchilla; Geflügel wie z.B. Hühner, Gänse, Enten, Truthähne, Tauben; Fische wie z.B. Karpfen, Forellen, Lachse, Aale, Schleien, Hechte; Reptilien wie z.B. Schlangen und Krokodile.
- 10 Zu den Zier- und Hobbytieren zählen Säugetiere wie Hunde und Katzen; Vögel wie Papageien, Kanarienvögel; Fische wie Zier- und Aquarienfische z.B. Goldfische.
- 15 Die Wirkstoffe werden unabhängig vom Geschlecht der Tiere während allen Wachstums- und Leistungsphasen der Tiere eingesetzt. Bevorzugt werden die Wirkstoffe während der intensiven Wachstums- und Leistungsphase eingesetzt. Die intensive Wachstums- und Leistungsphase dauert je nach
- 20 Tierart von einem Monat bis zu 10 Jahren.
- 25 Die Menge der Wirkstoffe, die den Tieren zur Erreichung des gewünschten Effektes verabreicht wird, kann wegen der günstigen Eigenschaften der Wirkstoffe weitgehend variiert werden. Sie liegt vorzugsweise bei etwa 0,001 bis 50 mg/kg insbesondere 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Die passende Menge des Wirkstoffs sowie die passende Dauer der Verabreichung hängen insbesondere von der Art, dem Alter, dem Geschlecht, der Wachstums- und Leistungsphase, dem
- 30 Gesundheitszustand und der Art der Haltung und Fütterung der Tiere ab und sind durch jeden Fachmann leicht zu ermitteln.

35

5 Die Wirkstoffe werden den Tieren nach den üblichen Methoden verabreicht. Die Art der Verabreichung hängt insbesondere von der Art, dem Verhalten und dem Gesundheitszustand der Tiere ab.

10 Die Wirkstoffe können einmalig verarbeitet werden. Die Wirkstoffe können aber auch während der ganzen oder während eines Teils der Wachstums- und Leistungsphase temporär oder kontinuierlich verabreicht werden.

15 Bei kontinuierlicher Verabreichung kann die Anwendung ein- oder mehrmals täglich in regelmäßigen oder unregelmäßigen Abständen erfolgen.

20 Die Verabreichung erfolgt oral oder parenteral in dafür geeigneten Formulierungen oder in reiner Form.

25 Die Wirkstoffe können in den Formulierungen allein oder in Mischung mit anderen leistungsfördernden Wirkstoffen, mineralischen Futtermitteln, Spurenelement-Verbindungen, Vitaminen, Nicht-Protein-Verbindungen, Farbstoffen, Antioxidantien, Aromastoffen, Emulgatoren, Fließhilfsstoffen, Konservierungs- und Preßhilfsstoffen vorliegen.

30 Andere leistungsfördernde Wirkstoffe sind:  
z.B. Antibiotika wie Tylosin und Virginianycin.  
Mineralische Futtermittel sind z.B. Dicalciumphosphat, Magnesiumoxid, Natriumchlorid.

35

- Spurenelemente-Verbindungen sind z.B. Eisenfumarat,  
5 Natriumjodid, Kobaltchlorid, Kupfersulfat, Zinkoxid.  
Vitamine sind z.B. Vitamin A, Vitamin D<sub>3</sub>, Vitamin E,  
B-Vitamine, Vitamin C.  
Nicht-Protein-Verbindungen sind z.B. Biuret, Harnstoff.  
Farbstoffe sind z.B. Carotinoide wie Citranaxanthin,  
10 Zeaxanthin, Capsanthin.  
Antioxidantien sind z.B. Aethoxyquin, Butylhydroxy-to-  
luol.  
Aromastoffe sind z.B. Vanillin.  
Emulgatoren sind z.B. Ester der Milchsäure, Lecithin.  
15 Fließhilfsstoffe sind z.B. Natriumstearat, Calcium-  
stearat.  
Konservierungsstoffe sind z.B. Zitronensäure, Propion-  
säure.  
Preßhilfsstoffe sind z.B. Ligninsulfonate, Cellulose-  
20 ether.

Die Verabreichung der Wirkstoffe kann auch zusammen mit  
dem Futter und/oder dem Trinkwasser erfolgen.

- 25 Zum Futter zählen Einzelfuttermittel pflanzlicher Her-  
kunft wie Heu, Rüben, Getreidenebenprodukte, Einzelfut-  
termittel tierischer Herkunft wie Fleisch, Fette, Milch-  
produkte, Knochenmehl, Fischprodukte, die Einzelfuttermit-  
tel wie Vitamine, Proteine, Aminosäuren z.B. DL-Methionin,  
30 Salze wie Kalk und Kochsalz. Zum Futter zählen auch Ergän-  
zungs-, Fertig- und Mischfuttermittel. Diese enthalten  
Einzelfuttermittel in einer Zusammensetzung, die eine aus-  
gewogene Ernährung hinsichtlich der Energie- und Protein-  
versorgung sowie der Versorgung mit Vitaminen, Mineralsal-  
35 zen und Spurenelementen sicherstellen.

Die Konzentration der Wirkstoffe im Futter beträgt normalerweise etwa 0,01-500 ppm, bevorzugt 0,1-50 ppm.

Die Wirkstoffe können als solche oder in Form von Prämixen oder Futterkonzentraten dem Futter zugesetzt werden.

Beispiel für die Zusammensetzung eines Kükenaufzuchtfutters, das erfindungsgemäßen Wirkstoff enthält:

200 g Weizen, 340 g Mais, 361 g Sojaschrot, 60 g Rindertalg, 15 g Dicalciumphosphat, 10 g Calciumcarbonat, 4 g jodiertes Kochsalz, 7,5 g Vitamin-Mineral-Mischung und 2,5 g Wirkstoff-Prämix ergeben nach sorgfältigem Mischen 1 kg Futter.

In einem kg Futtermischung sind enthalten:  
600 I.E. Vitamin A, 100 I.E. Vitamin D<sub>3</sub>, 10 mg Vitamin E, 1 mg Vitamin K<sub>3</sub>, 3 mg Riboflavin, 2 mg Pyridoxin, 20 mcg Vitamin B<sub>12</sub>, 5 mg Calciumpantothenat, 30 mg Nikotinsäure, 200 mg Cholinchlorid, 200 mg Mn SO<sub>2</sub> x H<sub>2</sub>O, 140 mg Zn SO<sub>4</sub> x 7 H<sub>2</sub>O, 100 mg Fe SO<sub>4</sub> x 7 H<sub>2</sub>O und 20 mg Cu SO<sub>4</sub> x 5 H<sub>2</sub>O.

2,5 g Wirkstoff-Prämix enthalten z.B. 10 mg Wirkstoff, 1 g DL-Methionin, Rest Sojabohnenmehl.



5 Beispiel für die Zusammensetzung eines Schweineaufzucht-  
futters, das erfindungsgemäßen Wirkstoff enthält:

630 g Futtergetreideschrot (zusammengesetzt aus 200 g  
Mais, 150 g Gerste-, 150 g Hafer- und 130 g Weizenschrot),  
80 g Fischmehl, 60 g Sojaschrot, 60 g Tapiokamehl, 38 g  
10 Bierhefe, 50 g Vitamin-Mineral-Mischung für Schweine, 30 g  
Leinkuchenmehl, 30 g Maiskleberfutter, 10 g Sojaöl, 10 g  
Zuckerrohrmelasse und 2 g Wirkstoff-Prämix (Zusammen-  
setzung z.B. wie beim Kükenfutter) ergeben nach sorg-  
fältigem Mischen 1 kg Futter.

15

Die angegebenen Futtergemische sind zur Aufzucht und Mast  
von vorzugsweise Küken bzw. Schweinen abgestimmt, sie  
können jedoch in gleicher oder ähnlicher Zusammensetzung  
auch zur Fütterung anderer Tiere verwendet werden.

20

25

30

35

Beispiel A

5

Ratten-Fütterungsversuch

10 Weibliche Laborratten 90-110 g schwer vom Typ SPF Wistar  
(Züchtung Hagemann) werden ad lib mit Standard-Ratten-  
futter, das mit der gewünschten Menge Wirkstoff versetzt  
ist, gefüttert. Jeder Versuchsansatz wird mit Futter der  
identischen Charge durchgeführt, so daß Unterschiede in  
der Zusammensetzung des Futters die Vergleichbarkeit der  
Ergebnisse nicht beeinträchtigen können.

15

Die Ratten erhalten Wasser ad lib.

20 Jeweils 12 Ratten bilden eine Versuchsgruppe und  
werden mit Futter, das mit der gewünschten Menge Wirkstoff  
versetzt ist, gefüttert. Eine Kontrollgruppe erhält Futter  
ohne Wirkstoff. Das durchschnittliche Körpergewicht sowie  
die Streuung in den Körpergewichten der Ratten ist in  
jeder Versuchsgruppe gleich, so daß eine Vergleichbarkeit  
der Versuchsgruppen untereinander gewährleistet ist.

25

Gewichtszunahme und Futterverbrauch werden während des  
13-tägigen Versuches bestimmt.

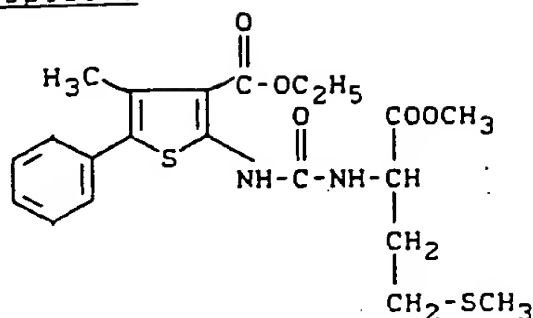
30 Bei Verwendung der Wirkstoffe der folgenden Beispiele  
werden deutliche Gewichtszunahmen im Vergleich zur Kon-  
trolle erzielt: 1, 2, 3.

35

Beispiel 1

5

10



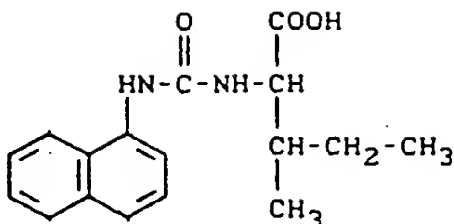
Zu 6,78 g (34 mmol) L-Methioninmethylesterhydrochlorid in  
30 ml trockenem Chloroform werden 3,4 g (34 mmol) Triethyl-  
amin zugegeben und noch 10 Minuten gerührt. Dann werden  
6,5 g (22,5 mmol) 3-Carboethoxy-2-isocyanato-4-methyl-5-  
phenylthiophen, gelöst in 30 ml trockenem Chloroform  
zugetropft. Nach 30 Minuten ist die Reaktion beendet. Der  
Ansatz wird auf 300 ml Wasser gegossen, 200 ml Methylen-  
chlorid zugegeben und die organische Phase abgetrennt.  
Die wäßrige Phase wird nochmals mit 150 ml Methylenchlorid  
nachextrahiert.

Die organische Phasen werden vereinigt und nacheinander  
mit 200 ml verdünnter Schwefelsäure, 200 ml Wasser und  
200 ml NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Nach Trocknung mit  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab-  
destilliert und das Produkt durch Säulenchromatographie  
an Kieselgel mit Methylenchlorid/Essigester als Laufmittel  
gereinigt. Ausbeute 7 g (68,7 % der Theorie) eines gelb-  
lichen Öls.

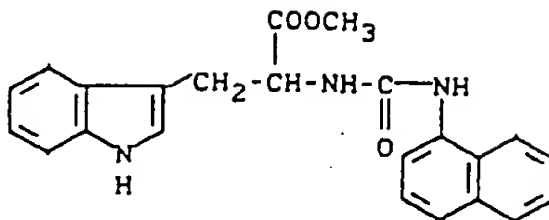
IR: 3450, 3000, 1740, 1660, 1550, 1530 cm<sup>-1</sup>.

35

Le A 23 726

Beispiel 2

Zu 6,6 g (50 mmol) L-Isoleucin in 50 ml Wasser werden  
2,7 g (25 mmol)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  gegeben. Zu der entstandenen Lösung  
wird dann langsam eine Lösung von 8,5 g (50 mmol)  
1-Naphthylisocyanat in 10 ml Dioxan zugetropft. Nach  
beendetem Zutropfen wird noch zwei Stunden nachgerührt,  
dann abfiltriert und das Produkt durch Ansäuren des  
Filtrats mit Ameisensäure gefällt. Nach Absaugen und  
Trocknung über KOH werden 6,9 g (46 % der Theorie) eines  
feinen Pulvers vom Schmelzpunkt  $171^\circ\text{C}$  (Zersetzung) er-  
halten.

Beispiel 3

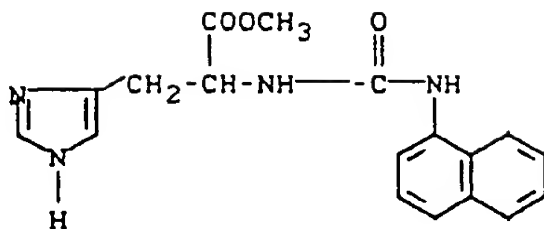
2,54 g (10 mmol) L-Tryptophanmethylesterhydrochlorid werden in 40 ml trockenem Chloroform suspendiert und 1,01 g (10 mmol) Triethylamin zugesetzt. Anschließend wird eine Lösung von 1,69 g (10 mmol) 1-Naphthylisocyanat bei Raumtemperatur zugetropft und noch 30 Minuten nachgerührt. Danach wird die Reaktionsmischung in 250 ml Wasser gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase nochmals mit 100 ml Chloroform nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, dann mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird aus Toluol/Petrolether umkristallisiert.

Ausbeute 2,5 g (64,6 % der Theorie)  
Schmelzpunkt  $188^\circ\text{C}$ .

Beispiel 4

5

10



15

20

Zu einer Suspension von 5 g (20,7 mmol) L-Histidinmethylesterdihydrochlorid in 50 ml trockenem Chloroform werden 4,2 g (41,4 mmol) Triethylamin zugegeben und anschließend bei Raumtemperatur eine Lösung von 2,8 g (16,6 mmol) 1-Naphthylisocyanat in 20 ml trockenem Chloroform zuge-  
tropft. Es wird noch 30 Minuten bei Raumtemperatur ge-  
rührt, danach die Mischung auf 200 ml Wasser gegossen und  
das ausgefallene Produkt abgesaugt. Zur Reinigung wird in  
Ethanol gelöst und mit Wasser ausgefällt.  
Ausbeute 4,8 g (95 % der Theorie)  
Schmelzpunkt 132°C (Zersetzung).

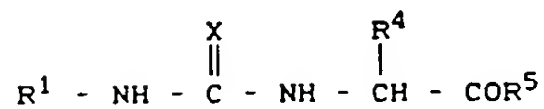
25

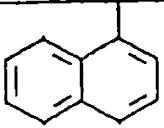
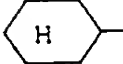

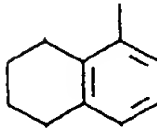
30

35

Analog werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

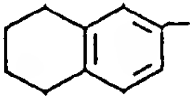
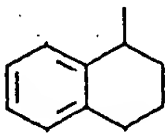
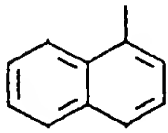
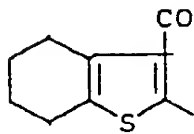
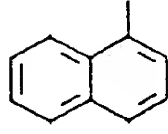
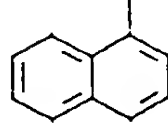
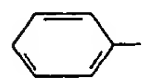
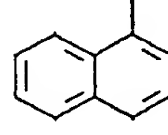
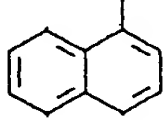
5



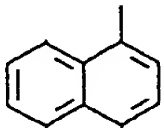
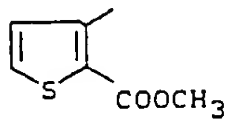
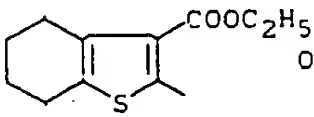
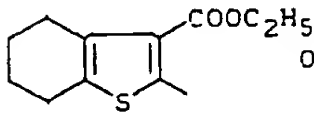
Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	X	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Physik. Daten Fp [°C]
5		O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	148
6	i-Propyl	O	"	"	90
7	CH <sub>3</sub>	O	"	"	53
8	n-Butyl	O	"	"	45
9		O	"	"	108
10		O	"	"	77
11		O	"	"	137

30

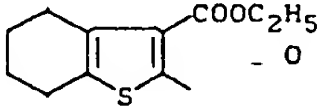
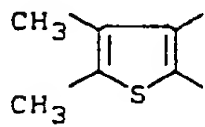
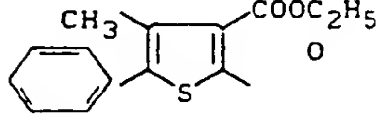
35

Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	X	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Physik. Daten
					Fp (°C)
5					
12		0	"	"	78
10	13				142
					
14		0	"	OH	168-9
15					
15		0	"	OCH <sub>3</sub>	110
20	16				
		0	-CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	OH	180
	17				
		S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Öl
25					
18		S	n-Butyl	OH	156-8
30	19				
		0	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	218 (Zers.)
	20				
		S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -SCH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	115 (Zers.)
35					



5	Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	X	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Physik. Daten Fp [°C]
	21	Adamantyl	S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Öl
10	22		O	CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	112°
	23	"	O	-CH <sub>3</sub> -	"	156°
	24	"	O	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -COOCH <sub>3</sub>	"	98°
15	25	"	O	-CH <sub>2</sub> -OH	"	193°
	26	"	O	-CHOH-CH <sub>3</sub>	"	201°
	27	"	O	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> CONH <sub>2</sub>	OH	206°
	28	"	O	-CH <sub>2</sub> -CONH <sub>2</sub>	OH	196°
20	29	"	O	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> -i	OCH <sub>3</sub>	156°
	33		O	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> SCH <sub>3</sub>	"	84°
25	34		O	-CH <sub>2</sub> OH	"	119°
30	35		O	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	103°

35

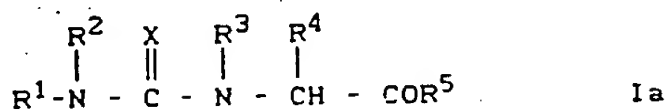
Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	X	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Physik.
					Daten Fp [°C]
5					
36		O	-CH <sub>3</sub>	"	98°
10					
37		O	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> SCH <sub>3</sub>	"	Öl
15					
38		O	-CH <sub>3</sub>	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	54°
20					
39	"	O	-CH <sub>2</sub> OH	OCH <sub>3</sub>	153°
40	"	O	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	140°
41	"	O	-CH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	"	89-91°
25					
30					
35					

Patentansprüche

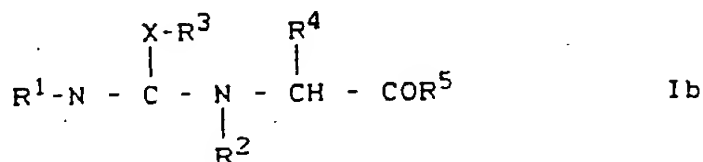
5

1. Verwendung der substituierten Harnstoffe und Isoharnstoffe der Formeln Ia und Ib

10



15



in welchen

20

$R^1$  Alkyl, ein- oder mehrcyclisches Cycloalkyl, Cycloalkanon, Aryl, Heteroaryl, Alkenyl, Cycloalkenyl, Cyloalkenoxy, die gegebenenfalls substituiert sein können steht,

25

$R^2$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,

$R^3$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,

30

$R^4$  für Alkyl steht, das gegebenenfalls substituiert sein kann,

35

5  $R^3$  und  $R^4$  können gemeinsam mit den Atomen, an die sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituier-  
ten 5-gliedrigen gesättigten Ring bilden,

10  $R^5$  für OH, Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, die gegebenenfalls substituiert sein können, Amino,  
-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> steht,

$R^6$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,

15  $R^7$  für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Aralkyl, die gegebenenfalls substituiert sein können, steht,

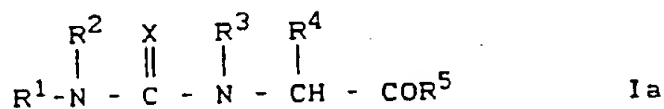
X für O oder S steht,

20 als leistungsfördernde Mittel bei Tieren.

Die Wirkstoffe der Formeln Ia und Ib können dabei in Form ihrer Enantiomeren sowie in Form ihrer physio-  
logisch verträglichen Salze vorliegen.

25

2. Substituierte Harnstoffe der Formel Ia



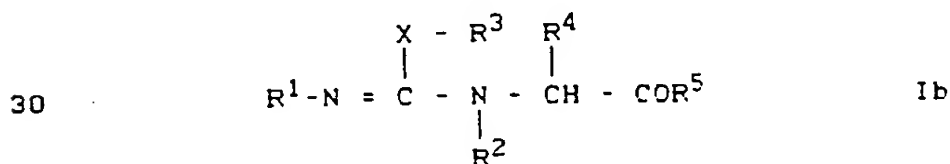
30

in welcher

35

- 5  $R^1$  für Alkyl, ein- oder mehrcyclisches Cycloalkyl, Cycloalkanon, Alkenyl, Cycloalkenyl, Cycloalkenon, Naphthyl, Thiophen steht, die gegebenenfalls substituiert sein können,
- 10  $R^2$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,
- $R^3$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,
- $R^4$  für substituiertes Alkyl steht,
- 15  $R^5$  für Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, die gegebenenfalls substituiert sein können, für Amino oder  $-NR^6R^7$  steht,
- 20  $R^6$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,
- $R^7$  für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Aralkyl, die gegebenenfalls substituiert sein können, steht,
- 25 X für O oder S steht.

### 3. Substituierte Isoharnstoffe der Formel Ib



in welcher

35

5  $R^1$  für Alkyl, ein- oder mehrcyclisches Cycloalkyl, Cycloalkanon, Alkenyl, Cycloalkenyl, Cycloalkanon, Naphthyl, Thiophen steht, die gegebenenfalls substituiert sein können,

10  $R^2$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,

$R^3$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,

$R^4$  für substituiertes Alkyl steht,

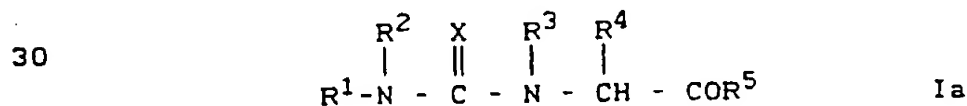
15  $R^5$  für Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, die gegebenenfalls substituiert sein können, für Amino oder  $-NR^6R^7$  steht,

20  $R^6$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,

$R^7$  für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Aralkyl die gegebenenfalls substituiert sein können steht,

25 X für O oder S steht.

4. Verfahren zur Herstellung substituierter Harnstoffe der Formel Ia



35

in welcher

5

$R^1$  für Alkyl, ein- oder mehrcyclisches Cycloalkyl, Cycloalkanon, Alkenyl, Cycloalkenyl, Cycloalkenon, Naphthyl, Thiophen steht, die gegebenenfalls substituiert sein können,

10

$R^2$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,

$R^3$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,

15

$R^4$  für substituiertes Alkyl steht,

$R^5$  für Alkyl, Alkoxy, Aryl, Aryloxy, die gegebenenfalls substituiert sein können, für Amino oder  $-NR^6R^7$  steht,

20

$R^6$  für Wasserstoff oder Alkyl steht,

$R^7$  für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Aryl, Aralkyl, die gegebenenfalls substituiert sein können, steht,

25

X für O oder S steht,

a) für den Fall, daß  $R^2$  für Wasserstoff steht, Isocyanate oder -thiocyanate der Formel II

30



II

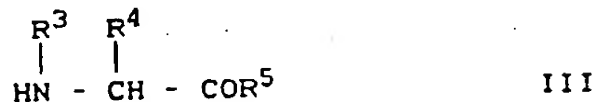
in welcher

35

$R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,

5

mit Aminosäurederivaten der Formel III



10

in welcher

$R^3, R^4, R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,

15

gegebenenfalls in Gegenwart von Katalysatoren und Verdünnungsmitteln umgesetzt, oder

b) für den Fall, daß  $R^3$  für Wasserstoff steht, Amine der Formel IV

20



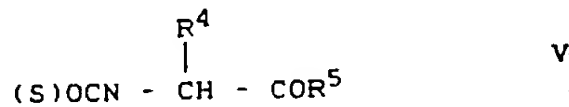
in welcher

25

$R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Isocyanaten oder -thiocyanaten der Formel V

30



in welcher

$R^4$  und  $R^5$  die oben angegebene Bedeutung haben,

35